

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-513259

(43) 公表日 平成10年(1998)12月15日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

G 0 1 N 33/48

G 0 1 N 33/48

H

B 0 1 D 61/14

5 0 0

B 0 1 D 61/14

5 0 0

G 0 1 N 33/50

G 0 1 N 33/50

L

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願平8-522920  
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996)1月17日  
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)7月25日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US96/00631  
 (87) 国際公開番号 WO96/23223  
 (87) 国際公開日 平成8年(1996)8月1日  
 (31) 優先権主張番号 08/378, 210  
 (32) 優先日 1995年1月25日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

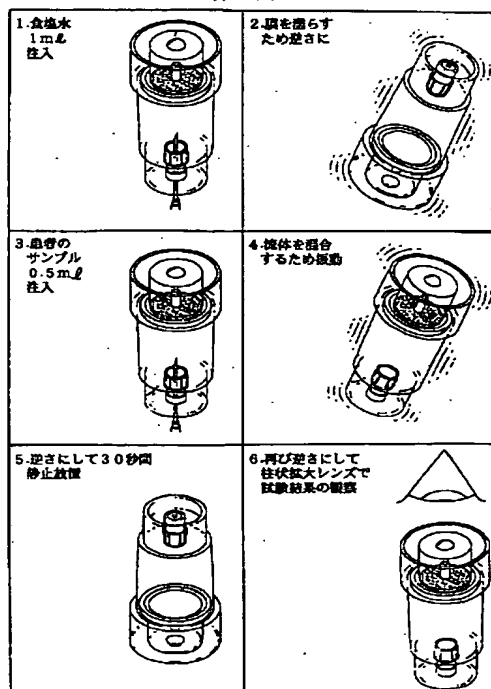
(71) 出願人 セラコス・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、19341 ペンシルベニア  
 州、エクストン、クリメリー・ウェイ  
 437  
 (72) 発明者 リー、キュウ・エイチ  
 アメリカ合衆国、19010 ペンシルベニア  
 州、プリン・マウア、コーナーストーン・  
 レーン 605  
 (72) 発明者 テイラー、ジョン・エー  
 アメリカ合衆国、29681 サウスカロライ  
 ナ州、シンプソンビル、シャドウッド・ド  
 ライブ 303  
 (74) 代理人 弁理士 田澤 博昭 (外1名)  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 使い捨て溶血検出器

(57) 【要約】

患者の血液のサンプルから溶血を検出する方法と装置。  
 固定容積の密封チャンパーが血液のサンプルを収納する  
 ために設けられている。密封チャンパーは、一定量の空  
 気が存在するために生じる内圧をチャンパー内部に有す  
 る。血液のサンプルを含むある量の流体は、密封チャン  
 パー内に収納される。そのサンプルは密封チャンパー内  
 に収納されているが、その流体をチャンパー内に収納す  
 ると、一定量の空気を密封チャンパー内部で保持するこ  
 とにより密封チャンパーの内圧が上昇内圧に上がる。内  
 圧が上昇するとチャンパー内の血液サンプルの血漿部分  
 が、チャンパーの1面の少なくとも一部を構成する膜を  
 透過する。サンプルの試験量の血漿部分が膜を透過した  
 後、その試験量の血漿部分を溶血検出手段に収納し、そ  
 の溶血検出手段に収納した試験量に関連する色によって  
 溶血状態が検出される。

第7図



**【特許請求の範囲】**

1. 血液のサンプルから血漿を検出するための装置であって、

(A) ある量の空気の存在によって生じる内圧を内部に有する密封チャンバーと、

(B) 前記密封チャンバーは、ある量の流体を前記密封チャンバー内に収納するための手段を有し、前記ある量の流体を収納するための前記手段は、前記ある量の流体を前記密封チャンバー内に収納すると前記ある量の空気を前記密封チャンバーに保持することによって前記流体を前記密封チャンバー内に収納されるように前記内圧をそれ以上の内圧に上げるための手段を含み、

(C) 前記密封チャンバーの1面の少なくとも形成するための膜であって、前記膜は、前記内圧が前記上昇内圧に等しい場合に前記密封チャンバーの前記サンプルの血漿を透過し、前記膜は前記サンプルの血液細胞を通さない膜と、

(D) 試験量の前記血漿が前記膜を透過した後、前記サンプルの試験量の血漿部分を収納し、前記試験量の血漿部分に関連する色相に従って溶血状態を検出するために、前記密封チャンバーの外側に配置される溶血検出手段を備えた装置。

2. 前記ある量の流体は前記血液のサンプルだけを有する請求項1に記載の装置。

3. 前記密封チャンバーはある容積を有し、前記血液のサンプルは前記密封チャンバーの容積の1～10%に等しい量である請求項1に記載の装置。

4. 前記溶血検出手段は、前記試験量の血漿部分に関連する前記色相が所定の色を示す場合にのみ前記溶血状態を検出する請求項1に記載の装置。

5. 前記溶血検出手段は、透明の中空管で構成され、前記試験量の血漿部分に関連する前記色相は、前記試験量の血漿部分が前記透明の中空管内部にある場合に前記透明な中空管内部に出る色である請求項4に記載の装置。

6. 前記溶血検出手段は試験紙で構成される請求項4に記載の装置。

7. 前記溶血検出手段は光センサーで構成される請求項4に記載の装置。

8. 血液のサンプルから血漿を検出するための装置であって、

(A) 前記血液のサンプルを含むある量の流体を内部に収納するための手段を

有する密封可能なチャンバーと、

(B) ある量の空気の存在により生じる内圧を前記密封チャンバー内部に有する密封チャンバーに前記密封可能なチャンバーを変えるための手段と、

(C) 前記ある量の流体を前記チャンバー内に収納するための前記手段は、前記ある量の流体を前記密封チャンバー内に収納すると前記ある量の空気を前記密封チャンバーに保持することによって前記流体を前記密封チャンバー内に収納されるように前記内圧をそれ以上の内圧に上げるための手段を含み、

(D) 前記密封可能なチャンバーを密封チャンバーに変えるための手段は膜で構成され、前記膜は、前記内圧が前記上昇内圧に等しい場合に前記密封チャンバーの前記サンプルの血漿を透過し、

(E) 試験量の前記血漿が前記膜を透過した後、前記サンプルの試験量の血漿部分を収納し、前記試験量の血漿部分に関連する色相に従って溶血状態を検出するために、前記密封チャンバーの外側に配置される溶血検出手段を備えた装置。

9. 前記ある量の流体は前記血液のサンプルだけを有する請求項8に記載の装置。

10. 前記密封チャンバーはある容積を有し、前記血液のサンプルは前記密封チャンバーの容積の1～10%に等しい量である請求項8に記載の装置。

11. 前記溶血検出手段は、前記試験量の血漿部分に関連する前記色相が所定の色を示す場合にのみ前記溶血状態を検出する請求項8に記載の装置。

12. 前記溶血検出手段は、透明の中空管で構成され、前記試験量の血漿部分に関連する前記色相は、前記試験量の血漿部分が前記透明の中空管内部にある場合に前記透明な中空管内部に出る色である請求項11に記載の装置。

13. 前記溶血検出手段は試験紙で構成される請求項8に記載の装置。

14. 前記溶血検出手段は光センサーで構成される請求項8に記載の装置。

15. 前記膜を湿潤溶液で濡らすと、前記膜は前記密封可能なチャンバーを密封チャンバーに変えるように適合される請求項8に記載の装置。

16. 血液のサンプルから血漿を検出するための方法であって、

(A) 前記血液のサンプルを収納するための密封チャンバーを設ける工程であり、前記密封チャンバーは、ある量の空気の存在により生じる内圧を内部に有す

る工程と、

(B) 前記密封チャンバー内にある量の流体を収納する工程であり、前記ある量の流体が前記血液のサンプルを含む工程と、

(C) 前記収納工程時に、前記ある量の流体を前記密封チャンバー内に収納すると前記ある量の空気を前記密封チャンバーに保持することによって前記内圧をそれ以上の内圧に上げる工程と、

(D) 前記上昇した内圧を用いて前記密封チャンバーの前記サンプルの血漿部分が膜を透過するように前記上昇した内圧を用いて付勢する工程であり、前記膜は前記密封チャンバーの1面の少なくとも一部を構成する工程と、

(E) 試験量の血漿部分が前記膜を透過した後、前記サンプルの前記試験量の前記血漿部分を溶血検出手段に収納する工程と、

(F) 前記溶血検出手段内に収納する前記試験量に関連する色相に従って、溶血状態を検出する工程を含む方法。

17. 工程(A)は、

(1) 前記血液のサンプルを収納するための密封可能なチャンバーを設ける工程と、

(2) 前記膜に湿潤溶液を付けることによって前記密封可能なチャンバーを密封チャンバーに変える工程であり、前記密封チャンバーが、ある量の空気の存在により生じる内圧を内部に有する工程を含む請求項16に記載の方法。

18. 前記ある量の流体は、前記血液のサンプルだけを含む請求項16に記載の方法。

19. 前記密封チャンバーは、ある容積があり、前記血液のサンプルは前記密封チャンバーの前記容積の1～10%に等しい量である請求項16に記載の方法。

20. 前記溶血状態は、前記試験量の前記血漿部分に関連する前記色相が所定の色で示される場合にのみ、工程(F)で検出される請求項16に記載の方法。

21. 前記溶血検出手段は透明な中空管で構成され、前記溶血状態は、前記試験量の血漿部分が前記透明な中空管内に入れた時に前記透明な中空管内で出る

色を観察することによって工程（F）で検出される請求項20に記載の方法。

22. 前記溶血検出手段は試験紙で構成され、前記溶血状態は、前記試験量の血漿部分の少なくとも1滴を前記試験紙に垂らし、前記試験紙に出る色を観察することによって工程（F）で検出される請求項20に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****使い捨て溶血検出器****発明の背景**

本発明は患者の血液中の溶血を検出するためのシステム（装置）と方法に関し、特に、非実験室環境で溶血を検出するために使用する使い捨てシステムに関する。さらに、本発明は臨床医が溶血を検出するために検出患者の部屋で使用するシステムと方法に関する。

血液透析、高熱、光化学療法及び輸血時に体外回路によって患者を治療する際に、溶血、すなわち、赤血球の破壊が生じる危険がある。そのような赤血球の破壊は、赤血球の機能の損失ばかりでなくヘモグロビンが血漿に遊離して有害になるため心身に有害である。

現在、患者の血液のサンプルは、実験室に先ず持って行かれ、そこでそのサンプルをサンプル中の赤血球を血漿と分離するための回転遠心機に入れ、次に、治療の前後あるいは治療時に血漿の色を比較することによって、体外療法時に通常検出される。遠心機と実験室の使用が必要な溶血試験システムは、溶血試験それ自身が実施されている時に溶血がかなりの程度に発生する可能性があるため、不十分である。

遠心機の他に、血液サンプルの血漿部分を分離するために知られている別の方法として、血液サンプルの非細胞性要素だけが膜を浸透できる微孔性膜装置が使用される。しかしながら、そのような微孔性膜装置は、血液サンプルの細胞性要素が膜の孔に詰まったり塞いだりしないように、通常、膜の表面で血液サンプルの比較的高い剪断速度が必要になる。そのため、膜血漿分離器は、膜の孔を少しも詰まらせず膜からの良好な血漿流を促進するように十分高速で、しかも膜によって血漿から分離する血球に対して損傷しないように十分低速の膜表面の剪断速度を維持するために複雑な流れシステムを必要とする。その結果として、そのようなシステムは複雑で、高価で、そして、通常、溶血を検出するために大量のサンプルを必要とする。

上記のように、知られている膜血漿分離器は、膜表面から血球を離し、そのよ

うな血球が膜の孔を詰まらせないように膜表面では高速の剪断速度が必要となる。そのように剪断速度が高速でなければ、これらの知られている膜血漿分離器の孔が血球によって直ぐに詰まってしまい、血球により孔が完全に覆われる前に、非常に少量の血漿だけしか孔を浸透することができない。このような少量の血漿は膜を濡らすのに、通常、丁度十分であり、大量の溶血がサンプル中で発生しない限り、溶血が発生しなかったと判定するには不十分である。

血液サンプルの血漿部分をその細胞部分から分離するための知られた微孔性膜システムの2つの例が、ブラット(Blatt)らによる米国特許第3,705,100号と、ポポビッチ(Popovich)らによる米国特許第4,191,182号に示されている。直前のパラグラフに説明したように、これらのシステムの血漿分離は、膜表面を高速剪断速度にすることによって達成される。さらに、血液の細胞要素が膜の孔に詰まったりその孔を塞いだりしないように、これらのシステムは膜表面に対する膜内外圧をかける手段をさらに備えている。高速剪断速度と、膜表面で必要な膜内外圧を発生させるために、これらの先行技術システムは、血液流と膜表面の圧力を調節するための特殊な機構を取り付けている。

本発明の目的は、実験室を必要とせず、患者の部屋あるいは治療室で臨床医が素早く実施できる体外回路での溶血を検出するためのシステムを提供することである。

本発明の他の目的は、高価でなく、膜表面の血液の速度と流れを調節するための外部器具あるいは機構を必要としない血液サンプルを血漿と血球(細胞)要素に分離するためのシステムを提供することである。

本発明のさらに他の目的は、溶血が発生したかどうか検出するために、少量の患者の血漿だけが膜を浸透(透過)する必要がある溶血を検出するためのシステムを提供することである。

本発明のこれらのさらに他の目的は、本発明の添付図面と説明をよく読めば明らかになる。

#### 図面の簡単な説明

図1は本発明の好ましい実施態様に係る溶血検出器の斜視図である。

図2は図1の好ましい溶血検出器を逆さま配置で示す斜視図である。

図3は図2の好ましい溶血検出器を示す断面図である。

図4は本発明の好ましい実施態様に係る血液サンプルの血漿部分を採集し、運ぶためのシステムの斜視図である。

図5は図4に示した血液サンプルの血漿部分を採集し、運ぶためのシステムの上面図である。

図6は図5に示した血液サンプルの血漿部分を採集し、運ぶためのシステムの断面図である。

図7は患者の血液サンプルでの溶血を検出するため図1の溶血検出器を使用するための好ましい方法を示す図である。

図8は本発明の他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の斜視図である。

図9は図8の好ましい溶血検出器を逆さま配置で示す斜視図である。

図10は図8の好ましい溶血検出器を示す断面図である。

図11は患者の血液サンプルでの溶血を検出するため図8の溶血検出器を使用するための好ましい方法を示す図である。

図12は本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の斜視図である。

図13は図12の好ましい溶血検出器を逆さま配置で示す斜視図である。

図14は図12の好ましい溶血検出器を示す断面図である。

図15は患者の血液サンプルでの溶血を検出するため図12の溶血検出器を使用するための好ましい方法を示す図である。

図16は本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の上面図である。

図17は図16の溶血検出器の断面図である。

図18は本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の断面図である。

図19は本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の断面図である。

図20は本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器の断面図であ



る。

### 発明の要旨

本発明は患者の血液のサンプルから溶血を検出するための方法と装置に関する。血液のサンプルを収納するために一定容積密封チャンバーが提供される。その密封チャンバー（室）はその内部に一定量の空気があるために生じる内圧がある。血液サンプルを有するある量の流体がその密封チャンバーに収納される。サンプルは密封チャンバー内に収納されているが、流体が密封チャンバー内に収納されると、密封チャンバー内に一定量の空気を保持することによって密封チャンバーの内圧が上昇する。内圧が上がると、密封チャンバーの血液サンプルの血漿部分が、膜の1面の少なくとも1部分を構成する膜を透過する。血液サンプルの血漿部分の試験容量が膜を透過した後、その血漿部分の試験容量は溶血検出手段に収納され、その溶血検出手段内に収納された試験容量に関連した色に従って溶血状態が検出される。

本発明の他の態様よれば、血液のサンプルから溶血を検出するための溶血検出器は、血液のサンプルを有するある量の流体を収納するための手段を内部に有する密封可能なチャンバーを有する。その密封可能なチャンバーを、一定量の空気があることにより生じる内圧を内部に有する密封チャンバーに変える手段も提供される。ある量の流体をチャンバー内に収納するための手段は、その量の流体を密封チャンバー内に収納する際に固定量の空気をチャンバーに保持することにより流体がチャンバー内に収納されるように、内圧を上げる手段を含む。密封可能なチャンバーを密封チャンバーに変える手段は、チャンバー内の内圧が増大した内圧に等しい時に、密封チャンバー内のサンプルの血漿部分を通す膜から作られている。サンプルの試験量の血漿部分を、その部分が膜を透過した後、収納するためチャンバーの外側に配置される溶血検出手段も設けられている。その溶血検出手段は、サンプルの試験量の血漿部分に関連する色相に従って、溶血状態を検出する。

本発明のさらに他の態様によれば、全血液のサンプルからの関心のある血液成分を検出するためのシステムは、サンプルの血漿部分をサンプルの細胞（血球）

部分と分離するための膜を含む。その膜は全血液のサンプルを受ける第1面と全血液サンプルの血漿部分だけを通す第2面を有する。血液バリアーは、そのバリアーが前記膜の第1面を囲む境界を構成するように、膜の第1面に接合され、その面に接して配置される。関心のある血液成分に反応する試験紙も提供される。この試験紙は膜と接合し、膜の第2面に接して配置される。本発明のこの態様作動時に全血液のサンプルは境界の内部に膜の第1面に接触して配置される。それから、関心ある成分がその全血液サンプル内にあるかどうかの判定が試験紙の色相を観察することによってなされる。

本発明のさらに他の態様によれば、全血液のサンプルからの関心のある血液成分を検出するためのシステムは、サンプルの血漿部分をサンプルの細胞（血球）部分と分離するための膜を含む。その膜は全血液のサンプルを受ける第1面と全血液サンプルの血漿部分だけを通す第2面を有する。血液バリアーは、そのバリアーが前記膜の第1面を囲む境界を構成するように、膜の第1面に接合され、その面に接して配置される。この試験紙は、膜の第2面に接して配置される血漿流路手段によって膜と接合する。試験紙は関心のある血液成分に反応する。本発明のこの態様作動時に全血液のサンプルは境界の内部に膜の第1面に接触して配置される。サンプルの血漿部分は、その部分が膜を透過すると採集され、それから、流路手段で試験紙に向けられる。次に、関心ある成分がその全血液サンプル内にあるかどうかの判定が試験紙の色相を観察することによってなされる。

#### 好ましい実施態様の詳細な説明

ここで図1～図3を参照する。図には本発明の好ましい実施態様に係る溶血検出器100の斜視図と断面図が示されている。溶血検出器100は、血液のサンプルを内部に収納するためのサンプル注入ポート120を有する密封可能なチャンバー110から構成されている。密封可能なチャンバー110は透明な硬いプラスチックから好適に作られ、一定の内容積を有している。密封可能なチャンバー110を構成するための適切なプラスチックは、アクリル、PVC、ポリカーボネート、ポリスルホンが含まれる。サンプル注入ポート120はラテックスゴムあるいは他の弾性材料から好適になる。密封可能なチャンバー110は、透明

な硬いプラスチックから同様に好適に作られるチャンバーベース130上に取り付けられる。微孔膜ディスク140（図1に示していないが、図3に示す）は密封可能なチャンバー110の底端部に設けられ底端部を構成する。微孔膜ディスク140は、0.2ないし1.2ミクロン、より好適には0.45～0.80ミクロンの範囲の孔寸法を好適に有する。好ましい実施態様では微孔膜ディスク140は、全血液サンプルの血漿部分を透過し、サンプルの細胞（血球）部分を透過しない。流路手段150は微孔膜ディスク140の直下に配置される。流路手段150は、全血液サンプルの血漿部分が膜ディスク140を透過した際に、その血漿部分を採集し、次に、その血漿部分を透明な毛管160に向ける。溶血検出器100は、チャンバーベース130内に流路手段150を配置し、次に、内部一間に配置した膜ディスク140を備えたチャンバーベース130に密封可能なチャンバー110を超音波溶接することによって好適に組み立てられる。

ここで図7を参照する。図には患者の血液サンプルの溶血を検出するために溶血検出器100を使用するための好ましい方法を例示する図が示されている。図7に示すように、食塩水のような湿潤溶液を密封可能なチャンバー110内に注入することによって本プロセスがステップ（工程）1で開始する。その湿潤溶液は、サンプル注入ポート120から挿入した注射器で密封可能なチャンバー110内に好適に注入される。ステップ2では溶血検出器が逆さにされ、ステップ1で注入された湿潤溶液が密封可能なチャンバー110の底に配置された膜ディスク140を濡らす。この湿潤ステップ（工程）によって膜ディスク140（予め乾燥してあり、そのため空気に対し透過性がある）が空気を通さなくなり、それにより密封可能なチャンバーを、内部に一定量の空気を有する密封チャンバーに変える。ステップ3では、患者の全血液のサンプルをサンプル注入ポート120から密封チャンバー110内に注入する。サンプル注入ポート120がラテックスあるいはゴムから作られているため、全血液サンプルがチャンバー内に注入されている間、空気は密封チャンバー110から漏れない。

溶血検出器100を作動させるための好ましいシステムによれば、ステップ3で密封チャンバー110内に注入された全血液サンプル量は、密封チャンバー110の固定内容積の1～10%に対応することが好ましい。ステップ3で流体を

密封チャンバー110に加えるが、空気はチャンバーから漏れないため、密封可能なチャンバーの内圧は、このステップの間、全血液サンプルが密封チャンバー内に注入される結果として約8～80mmHgだけ上がる。さらに他の好ましい実施態様では、全血液サンプルが密封チャンバー110内に注入される場合、密封可能なチャンバーの内圧が28～30mmHgだけ上がるように、ステップ3で注入した全血液量が正確に測定される。全血液サンプルが密封チャンバー110内に注入されることによって発生する圧力の変化は、量 $P_2$ を以下の式(1)を解くことによって容易に決めることができる。

$$P_1 * V_1 = P_2 * V_2 \quad (1)$$

この式で $V_1$ は全血液サンプルをチャンバー内に注入する前の密封チャンバー110の空気の量を示し、 $P_1$ は全血液サンプルをチャンバー内に注入する前の密封チャンバー110の空気の圧力（この圧力は、通常、周囲空気圧）を示し、 $V_2$ は $V_1$ －ステップ3で密封チャンバー110内に注入した全血液サンプル量を示し、 $P_2$ は全血液サンプルをチャンバー内に注入した後、密封チャンバー110内の空気圧を示す。

検出器100の好ましい実施態様では、膜ディスク140（元々乾燥状態であり、空気を通す）は、濡れると空気を通さないために、密封可能なチャンバー110を密封チャンバーに変える手段として膜ディスク140それ自身を使用する。別の実施態様ではチャンバー110内部とカットサイドの間に配置された密封可能なバルブあるいは開口（図示せず）のような他の手段を使用してチャンバー110を密封状態に変えてもよい。

さらに図7を参照する。図に示すように、本プロセスのステップ4では、溶血検出器100を振ってステップ3で密封チャンバー110に注入した全血液サンプルをステップ1から密封チャンバー110に残っている湿潤溶液と混合する。次に、ステップ5で溶血検出器100を逆さにし、チャンバー内に前に注入した全血液サンプルの血漿部分を膜ディスク140に通す。ステップ3で全血液サンプルを密封チャンバー110内に注入することによって上昇した内圧は、全血液サンプルの血漿部分を膜ディスク140に通す付勢力として作用する。好ましい実施態様では、全血液サンプルを密封チャンバー110内に注入することによ

て上昇する内圧は、血液サンプルの血漿部分を膜ディスク140に通す十分大きく、しかし、血液サンプルが損傷しない大きさである必要がある。

溶血検出器100の好ましい実施態様では、膜ディスク140の面積が、 $3.14\text{ cm}^2$  のオーダーであればよく、図7のプロセスでは0.1ないし0.15 mlの血漿が膜ディスク140を透過する。そのため、この好ましい実施態様では膜を透過する血漿の量と膜表面積との比は膜表面積の $0.318\text{ ml}/\text{cm}^2$ である。別の実施態様では膜を透過する血漿の量と膜表面積との比は膜表面積 $1\text{ cm}^2$ 当たり0.318 ml ( $0.318\text{ ml}/\text{cm}^2$ )である。別の実施態様では、血漿の量と膜表面積との比は膜表面積 $1\text{ cm}^2$ 当たり0.1ないし1.0 ml範囲にあってもよい。

好ましい実施態様では、サンプルを密封チャンバー内に収納すると固定量の空気を密封チャンバー内部に保持することによりサンプルが密封チャンバー内に注入されるため、チャンバー110内の内圧を上げるようにサンプル注入ポート120が作用するが、代替の実施態様では、手動圧力ポンプ（図示せず）のような他の手段を使用して密封チャンバー110内の内圧を上げることもできる。

全血液サンプルの血漿部分がステップ5で膜ディスク140を透過すると、この血漿部分は流路手段150により採集され、次に透明の毛管160内に向けられる。ステップ6では、溶血検出器100を再度逆さにして毛管160内の血漿の色相（色）あるいは色合いを肉眼か円柱拡大レンズ（図示せず）で観察する。血漿の色相が琥珀色であれば、これは全血液サンプルが正常であることを示している。また血漿の色相がピンク色であれば、これは溶血が発生したことを示している。

直前に説明した検出器100の好ましい実施態様では、透明な毛管160だけを使用して管内の血漿の色相あるいは色合いを観察することによって溶血がサンプルに発生したかどうか簡単に検出することができるが、別の実施態様ではグアヤク(guaiac)紙（以下、検出器400と関連して説明する）などの試験紙を使用して、血漿が膜ディスク140を透過した後、血漿から溶血を検出することができる。

ここで図4～図6を参照する。図には本発明の好ましい実施態様に係る血液サ

ンプルの血漿部分を採集して送り込むための流路手段150の斜視図と断面図が示されている。流路手段150は複数の相互連結したV状チャンネル（流路）152からできている。各隣接対のチャンネル152はリッジ154で連結している。リッジ154は溶血検出器100がその組み立てた状態では膜ディスク140に接して配置されている。採集チャンネル156はチャンネル152の各々と透明な毛管160につながっている。溶血検出器100の作動時に（特に、図7に示したステップ5の間に）膜ディスク140を透過する血漿は、先ず、チャンネル152に流れ、それから採集チャンネル156に流れる。その後、採集チャンネル156の血漿は重力により透明な毛管160に流れる。

流路手段150の好ましい実施態様ではチャンネル152はV形状であるが、その他、U形状のチャンネルでもよい。さらに、代替の実施態様としてチャンネル152は多数の採集チャンネルを通して毛管160に接続することができる。最後にさらに別の実施態様（図示せず）では、血漿が膜ディスク140を透過するとボウルが血漿を捕捉し、それからその血漿を重力により毛管160に送るように、流路手段150は、ボウルの最下部分に連結する毛管160を備えたボウル形状容器で構成してもよい。

ここで図8～図10を参照する。図には本発明の他の好ましい実施態様に係る溶血検出器200の斜視図と断面図が示されている。溶血検出器200は、以下、十分に説明するように、溶血検出器200が若干異なった形状であり、密封可能なチャンバー210の縦の部分に配置したそのサンプル注入ポート220を有する以外は、溶血検出器100に略相当する。従って、溶血検出器200は、血液のサンプルを密封チャンバー内に収納するためのサンプル注入ポート220を有する密封可能なチャンバー210で構成される。密封可能なチャンバー110と同様に、密封可能なチャンバー210は、透明な硬いプラスチックからなるのが望ましく、固定内容積を有する。密封可能なチャンバー210は、同様に透明な硬いプラスチックから好適に構成されるチャンバーベース230に取り付けられる。微孔膜ディスク240（図8に示さず、図10に示す）は、密封可能なチャンバー110の1端に設けられ、しかもその1端を構成する。微孔膜ディスク240は膜ディスク140に、略、相当する。流路手段250は、微孔膜ディス

ク240に直ぐ隣接して配置されている。流路手段250は、全血液サンプルの血漿部分が膜ディスク240を透過すると、その血漿部分を採集し、それから透明な毛管260に送る。

ここで図11を参照する。図には溶血検出器200を使用して患者の血液サンプル中の溶血を検出するための好ましい方法を例示する図が示されている。図11に示すように、溶血検出器200でステップ1とステップ3における食塩水溶液と全血液サンプルの注入がチャンバー210の縦の部分に沿って配置されたサンプル注入ポートを使用して行なわれる以外は、溶血検出器200は溶血検出器100と略同様の方法で使用される。

ここで図12～図14を参照する。図には本発明のさらに他の好ましい実施態様に係る溶血検出器300の斜視図と断面図が示されている。溶血検出器300は、血液のサンプルを密封チャンバー内に収納するためのサンプル注入ポート320を有する密封可能なチャンバー310で構成される。密封可能なチャンバー310は、透明な硬いプラスチックからなるのが望ましく、固定内部容積を有する。毛管カバー330は密封可能なチャンバー310に固定されている。また、毛管カバー330は硬い透明なプラスチックで作ることが望ましい。微孔膜ディスク340（図12、13に示さず、図14に示す）は、密封可能なチャンバー310の1つの壁を形成する境界に設けられ、境界を構成する。従って、円筒状の密封可能なチャンバーから構成された溶血検出器100および200のシステムとは対照的に、溶血検出器300は実質的にL形状の密封可能なチャンバーから構成されている。分かり易くするため、密封可能なチャンバー310が占める溶血検出器300の内部を図14に平行斜線で示す。溶血検出器100および200の場合と同様に、溶血検出器300の微孔膜ディスク340は、0.1ないし1.2ミクロン、さらに好ましくは0.45ないし0.8ミクロンの範囲の孔寸法を好適に有し、全血液サンプルの血漿部分だけを透過し、血液サンプルの細胞（血球）部分を透過しない。流路手段350は微孔膜ディスク340に直接接して配置される。流路手段350は、全血液サンプルの血漿部分が膜ディスク140を透過した際に、その血漿部分を採集し、次に、その血漿部分を透明な毛管360に向ける。溶血検出器300は、毛管カバー330内に流路手段350を

配置し、次に、内部一間に配置した膜ディスク340を備えた毛管カバー330に密封可能なチャンバー310を超音波溶接することによって好適に組み立てられる。

ここで図15を参照する。図には患者の血液サンプルの溶血を検出するために溶血検出器300を使用するための好ましい方法を例示する図が示されている。図15に示すように、食塩水のような湿潤溶液をサンプル注入ポート320を通して密封可能なチャンバー310内に注入することによって本プロセスがステップ(工程)1で開始する。ステップ2では溶血検出器300を斜めに傾けて振動させ、それによりステップ1で注入されたその湿潤溶液で膜ディスク340を濡らす。この湿潤ステップ(工程)によって膜ディスク340(予め乾燥してあり、そのため空気に対し透過性がある)が空気を通さなくなり、それにより密封可能なチャンバー310を内部に一定量の空気を有する密封チャンバーに変える。ステップ3では、患者の全血液のサンプルをサンプル注入ポート320から密封チャンバー310内に注入する。サンプル注入ポート320がラテックスあるいはゴムから作られているため、全血液サンプルがチャンバー内に注入されている間、空気は密封チャンバー310から漏れない。ステップ3で密封チャンバー310内に注入された全血液サンプル量は、密封チャンバー310の固定内容積の1~10%に対応することが好ましい。溶血検出器100と関連させて上述したように、密封チャンバー内にこの流体を加えることにより密封可能なチャンバーの内圧は、約8~80mmHg、好ましくは28~30mmHgだけ上がる。

さらに図15を参照する。図に示すように、本プロセスのステップ4では、溶血検出器300を振ってステップ3で密封チャンバー310に注入した全血液サンプルをステップ1から密封チャンバー310に残っている湿潤溶液と混合する。次に、ステップ5で溶血検出器300を逆さにし、チャンバー内に前に注入した全血液サンプルの血漿部分を膜ディスク340に通す。ステップ3で全血液サンプルを密封チャンバー310内に注入することによって生じた上昇内圧と、全血液サンプルそれ自身の重量によって生じる下向き力は、全血液サンプルの血漿部分を膜ディスク340に上向きに通す付勢力として作用する。全血液サンプルの血漿部分がステップ5で膜ディスク340を透過すると、流路手段350によ



ってこの血漿部分を採集し、それから上向きに透明な毛管360内へ向ける。ステップ6では、毛管360内の血漿の色相あるいは色合いを肉眼か円柱拡大レンズ（図示せず）で観察する。血漿の色相が琥珀色であれば、これは全血液サンプルが正常であることを示している。また血漿の色相がピンク色であれば、これは溶血が発生したことを示している。

ここで図17を参照する。図には本発明のさらに好ましい実施態様に係る溶血検出器400の断面図が示されている。溶血検出器400は、全血液のサンプルの血漿部分を全血液のサンプルの細胞部分と分離するための微孔膜ディスク410で構成されている。膜ディスク410は分離すべき全血液のサンプルを収納するための第1面420を有する。図17に示した実施態様では全血液サンプルは、膜ディスク410の第1面420上に全血液サンプルを1滴以上垂らすことによって膜ディスク410上で好適に受けられる。微孔膜ディスク410は0.2ないし1.2ミクロン、さらに好ましくは0.45ないし0.80ミクロンの範囲の孔寸法を有することが望ましい。膜ディスク410は、全血液サンプルの血漿部分を透過するだけで、全血液サンプルの細胞部分を透過しないため、第1面420に置いた血液サンプルからの血漿だけが膜ディスク410の第2面430を通る。

膜ディスク410はゲルマンサイエンス(Gelman Science)社製のThermopor 800、Verapor 800、あるいは、Supor 800などの親水性膜から好適に作られる。予め湿潤ステップが必要な疎水性膜を含む別の微孔膜を使用して膜ディスク410を形成することができることが当業者に理解されよう。さらに、大小様々な径のディスクも使用できるが、好ましい実施態様では膜ディスク410は径が5～10mmである。ディスク以外の形状に作られた膜も膜ディスク410に代えて使用できることも当業者に理解されよう。

血液バリヤー440は膜ディスク410の第1面420に連結されまた接して配置されている。血液バリヤー440は形が丸いのが望ましく、膜ディスク410の第1面420を囲む境界450を形成する。好ましい実施態様では膜ディスク410と血液キャリアーを接着する。勿論、これらの要素は他の取り付け手段を使用して互いに固定することができる。血液バリヤー440は成形プラスチック

ク材料で好適に作られる。

さらに図16と17を参照する。図において溶血検出器400は、接着剤か他の取り付け手段によりプラスチックケーシング470内部に固定される試験紙ディスク460でさらに構成される。試験紙ディスク460は、膜ディスク410の第2面430に直接隣接し接触して配置されることが望ましい。試験紙ディスク460は、Smithkline Diagnostics社製のHemocult紙のようなグアヤク樹脂で含浸した多孔性紙から作られることが望ましい。そのような紙は、過酸化水素溶液で処理する場合に、ヘモグロビンがあると、青色を示す。本発明のこの態様に関連して使用するための適切な過酸化水素溶液は、Smithkline Diagnostics社製のHemocult Developerである。

試験紙ディスク460は、膜ディスク410より径が大きいことが望ましく、図示の実施態様では径が約20mmである。好ましい実施態様では試験紙ディスク460は膜ディスク410より径が大きいため、試験紙ディスク460の一部が境界450の外側にある。しかしながら、ディスク以外の形に作られた試験紙もディスク460に代えて使用することができることが当業者に理解されよう。

溶血検出器400を使用して全血液のサンプル中の遊離ヘモグロビンがあるかどうかの試験をするため、1滴以上の全血液サンプルを膜ディスク410の第1面の境界内に垂らす。膜ディスク410が疎水性の紙あるいは僅かに親水性の紙から作られていれば、全血液サンプルを膜ディスク410上に滴下する前に、5～20%のイソプロピルアルコールあるいはエチルアルコール水溶液のような湿潤溶液で膜ディスク410を予め濡らす必要がある。他の有機溶媒を湿潤剤として使用することもできる。但しこの場合、これらの溶媒が膜ディスク410に残留物を残さず、血液試験を妨害しない場合に限る。この前湿潤（予め濡らす）ステップの目的は膜ディスクを親水性化することである。前湿潤ステップは、1滴以上の湿潤溶液を膜ディスク410上に簡単に滴下することにより行なうことができる。

全血液サンプルを1滴以上膜ディスク410の第1面上の境界450内に垂らした後、全血液サンプルの血漿部分で膜ディスク410と膜ディスク410下にある試験紙ディスク460を濡らす。試験紙ディスク460の濡れが境界450

を超えて広がれば、1滴の展開溶液を、境界450の外側にある試験紙ディスク460の濡れた部分に垂らす。約1分の後、濡れた領域に青色が出れば、これは血漿内に遊離ヘモグロビンがあることを示し、従って、溶血があるものとして検出される。また、試験紙ディスク460の濡れが境界450を超えて広がらなければ、膜ディスク410を試験紙ディスク460上のその位置から取り除き、それから1滴の展開溶液を膜ディスク410下に前からある試験紙ディスク460の濡れた部分に垂らす必要がある。また約1分の後、濡れた領域に青色が出れば、これは血漿内に遊離ヘモグロビンがあることを示し、従って、溶血があるものとして検出される。

直前に説明した検出器400の実施態様では関心のある血液成分は遊離ヘモグロビンであり、グアヤク樹脂で含浸した試験紙を使用してそのようなヘモグロビンを検出するが、ディスク460を構成するために使用する試験紙の種類を変えることによって血漿内の別の血液成分を検出するのに本発明の検出器400を利用することができることが当業者に理解されよう。

ここで図18を参照する。図には本発明のさらに好ましい実施態様に係る溶血検出器500の断面図が示されている。溶血検出器500は、その最も底の面520を除く全ての面が囲まれているチャンバー510で構成される。チャンバー510の上部にはサンプル注入ポート530が全血液サンプルをチャンバー510に収納するために設けられている。チャンバーベース540もまた設けられている。チャンバー510とチャンバーベース540は共に成形プラスチックから好適に作られている。微孔膜ディスク550と試験紙ディスク560も設けられている。膜ディスク550はゲルマンサイエンス(Gelman Science)社製のThermopor 800、Verapor 800、あるいは、Supor 800などの親水性膜から好適に作られる。疎水性膜を含む別の微孔膜も使用することができることが当業者に理解されよう。さらに、大小様々な径のディスクも使用できるが、好ましい実施態様では膜ディスク410は径が5～10mmである。ディスク以外の形状に作られた膜も膜ディスク410に代えて使用できることも当業者に理解されよう。同様に、試験紙ディスク560は、Smithkline Diagnostics社製のHemocult紙のようなグアヤク樹脂で含浸した多孔性紙から作られることが望ましい。検出器

400のシステムとは対照的に、膜ディスク550と検出器500の試験紙ディスク560は、略、同じ径（直径）である。

検出器500の組み立て時に、膜ディスク550と試験紙ディスク560は、チャンバーベース540の上端部570とチャンバー510の最も底の面520の間に配置され、チャンバーベース540の上端部570とチャンバー510の最も底の面520は、互いに2つのディスクを間に備え、好ましく超音波溶接により固定される。一旦、検出器500を組み立てたら、本装置の好ましい適用によれば1mlあるいは2mlの湿潤剤（15%イソロピルアルコール溶液のような）を、サンプル注入ポート530を通してチャンバー510内に注入することから開始する。注入された湿潤溶液は膜ディスク550と試験紙ディスク560の両方を濡らし、注入溶液の大部分は1分以内でその装置から透過する。次に、所定量の全血液サンプル（好適にはチャンバー510の内部容積の1～10%）をサンプル注入ポート530を通してチャンバー510内に注入する。検出器500を、約1分間、上部にサンプル注入ポート530を付けてその直立位置に維持した後、検出器500を180度、逆にし、1滴あるいは2滴の展開溶液を試験紙ディスク560に垂らす。チャンバーベース540の底を、展開液が試験紙上に直接かかるように外側に開放し、あるいは、さらすことが望ましい。約30秒内で、展開溶液の領域に青色が出れば、これは血漿内に遊離ヘモグロビンがあることを示し、従って、溶血があるものとして検出される。

直前に説明した検出器500の実施態様では関心のある血液成分は遊離ヘモグロビンであり、グアヤク樹脂で含浸した試験紙を使用してそのようなヘモグロビンを検出するが、ディスク560を構成するために使用する試験紙の種類を変えることによって血漿内の別の血液成分を検出するのに本発明の検出器500を利用することができることが当業者に理解されよう。

ここで図19を参照する。図には本発明のさらに好ましい実施態様に係る溶血検出器600の断面図が示されている。溶血検出器600は、その最も底の面620を除く全ての面が囲まれているチャンバー610で構成される。チャンバー610の上部にはサンプル注入ポート630が全血液サンプルをチャンバー610に収納するために設けられている。チャンバーベース640もまた設けられて

いる。チャンバー610とチャンバーベース640は共に成形プラスチックから好適に作られている。微孔膜ディスク650も設けられている。膜ディスク650は上記膜ディスク550と略同様のものである。

検出器600の組み立て時に、膜ディスク650はチャンバーベース640の上端部660とチャンバー610の最も底の面620の間に配置され、チャンバーベース640の上端部660とチャンバー610の最も底の面620は、互いに2つのディスクを間に備え、好ましく超音波溶接により固定される。一旦、検出器600を組み立てたら、本装置の好ましい適用によれば1mlあるいは2mlの湿潤剤（標準食塩水あるいは15%イソロピルアルコール溶液のような）を、サンプル注入ポート630を通してチャンバー610内に注入することから開始する。注入された湿潤溶液は膜ディスク650を濡らし、注入溶液の大部分は1分以内でその装置から透過する。次に、所定量の全血液サンプル（好適にはチャンバー610の内部容積の1～10%）をサンプル注入ポート630を通してチャンバー610内に注入する。検出器600を、約1分間、上部にサンプル注入ポート630を付けてその直立位置に維持した後、検出器600を180度、逆にし、1枚の試験紙（グアヤク紙のような）を膜ディスク650の面に接触させることによって濡らす。チャンバーベース640の底を、試験紙が膜ディスクに直接接触するように外側に開放し、あるいは、さらすことが望ましい。次に1滴あるいは2滴の展開溶液を試験紙片に垂らす。約30秒内で、展開溶液の領域に青色が出れば、これは血漿内に遊離ヘモグロビンがあることを示し、従って、溶血があるものとして検出される。

直前に説明した検出器600の実施態様では関心のある血液成分は遊離ヘモグロビンであり、グアヤク樹脂で含浸した試験紙を使用してそのようなヘモグロビンを検出するが、本システムの作動時に使用する試験紙の種類を変えることによって血漿内の別の血液成分を検出するのに本発明の検出器500を利用することができるのが当業者に理解されよう。

ここで図20を参照する。図には本発明のさらに好ましい実施態様に係る溶血検出器700の断面図が示されている。溶血検出器700はチャンバー710で構成される。チャンバー710の上部にはサンプル注入ポート720が全血液サ

ンプルをチャンバー710に収納するために設けられている。チャンバーベース730もまた設けられている。チャンバー710とチャンバーベース730は共に成形プラスチックから好適に作られている。微孔膜ディスク740もチャンバー710の最も底の面に設けられている。膜ディスク740は上記膜ディスク550と略同様のものである。流路手段750は微孔膜ディスク740の直下に配置されている。流路手段750は流路手段150と略同等のものであり、従って、血漿部分が膜ディスク740を透過すると、その血漿部分を採集し、次に、その血漿部分を透明な毛管760に向ける。毛管760の底端部が閉じている溶血検出器100と対照的に、溶血検出器700では毛管760の底端部770が開放している。

検出器700の組み立て時に、膜ディスク740と流路手段750は、チャンバーベース730とチャンバー710の間に配置され、チャンバーベース730とチャンバー710は、間に膜ディスクと流路手段を備え、好ましく超音波溶接により互いに固定される。一旦、検出器700を組み立てたら、本装置の好ましい適用によれば1mlあるいは2mlの湿潤剤（標準食塩水あるいは15%イソロピルアルコール溶液のような）を、サンプル注入ポート720を通してチャンバー710内に注入することから開始する。注入された湿潤溶液は膜ディスク740を濡らし、注入溶液の大部分は1分以内でその装置から透過する。次に、所定量の全血液サンプルをサンプル注入ポート720を通してチャンバー710内に注入する。検出器700を、約1分間、上部にサンプル注入ポート720を付けてその直立位置に維持した後、1枚の試験紙（グアヤク紙のような）を、毛管760の端部770から出る血漿をグアヤク紙（図示せず）のような1枚の試験紙膜上に滴下することによって濡らす。次に1滴あるいは2滴の展開溶液を試験紙片に垂らす。約30秒内で、展開溶液の領域に青色が出れば、これは血漿内に遊離ヘモグロビンがあることを示し、従って、溶血があるものとして検出される。

直前に説明した検出器700の実施態様では試験紙を管760から出る血漿に当ててヘモグロビンがあるかどうかを検出するが、溶血が生じたかどうか判定するために光センサーシステム（光伝達ソース780と光センサー790で構成）

を代わりに使用して管760からの血漿を分析することができることが当業者に理解されよう。

本発明は、発明の趣旨あるいは本質的な特性から逸脱しないで別の特定の形態に具体化することができる。従って、前述の明細書よりむしろ発明の範囲を示す添付請求の範囲を参考にする必要がある。

【図1】

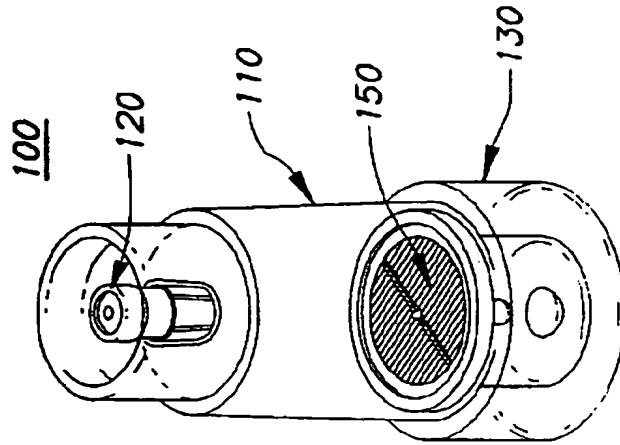


FIG. 1

【図2】

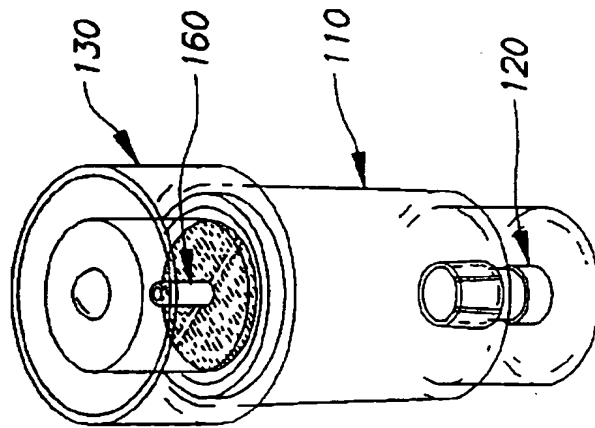
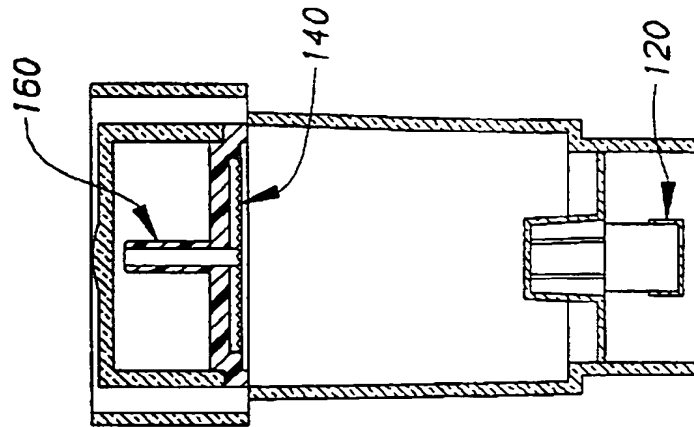
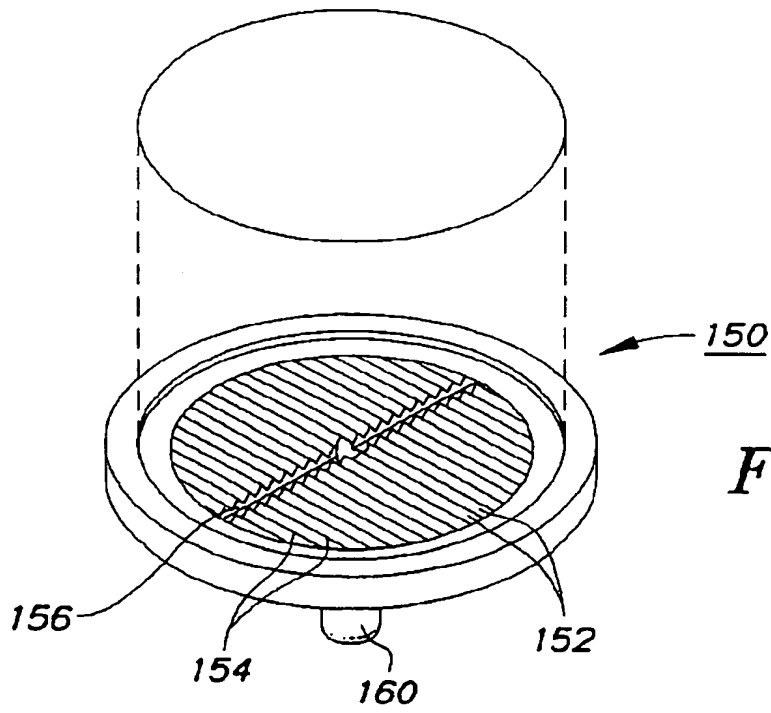


FIG. 2

【図3】

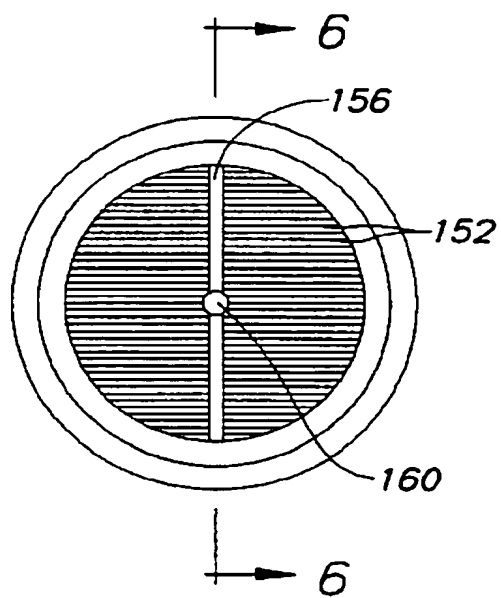


【図4】

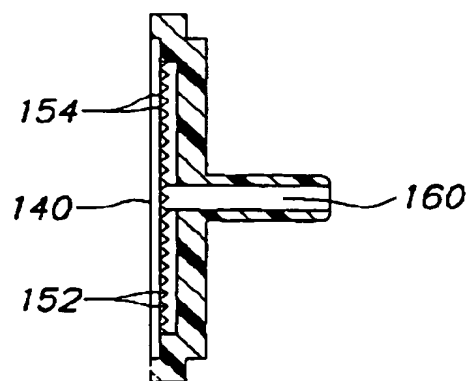




【図5】

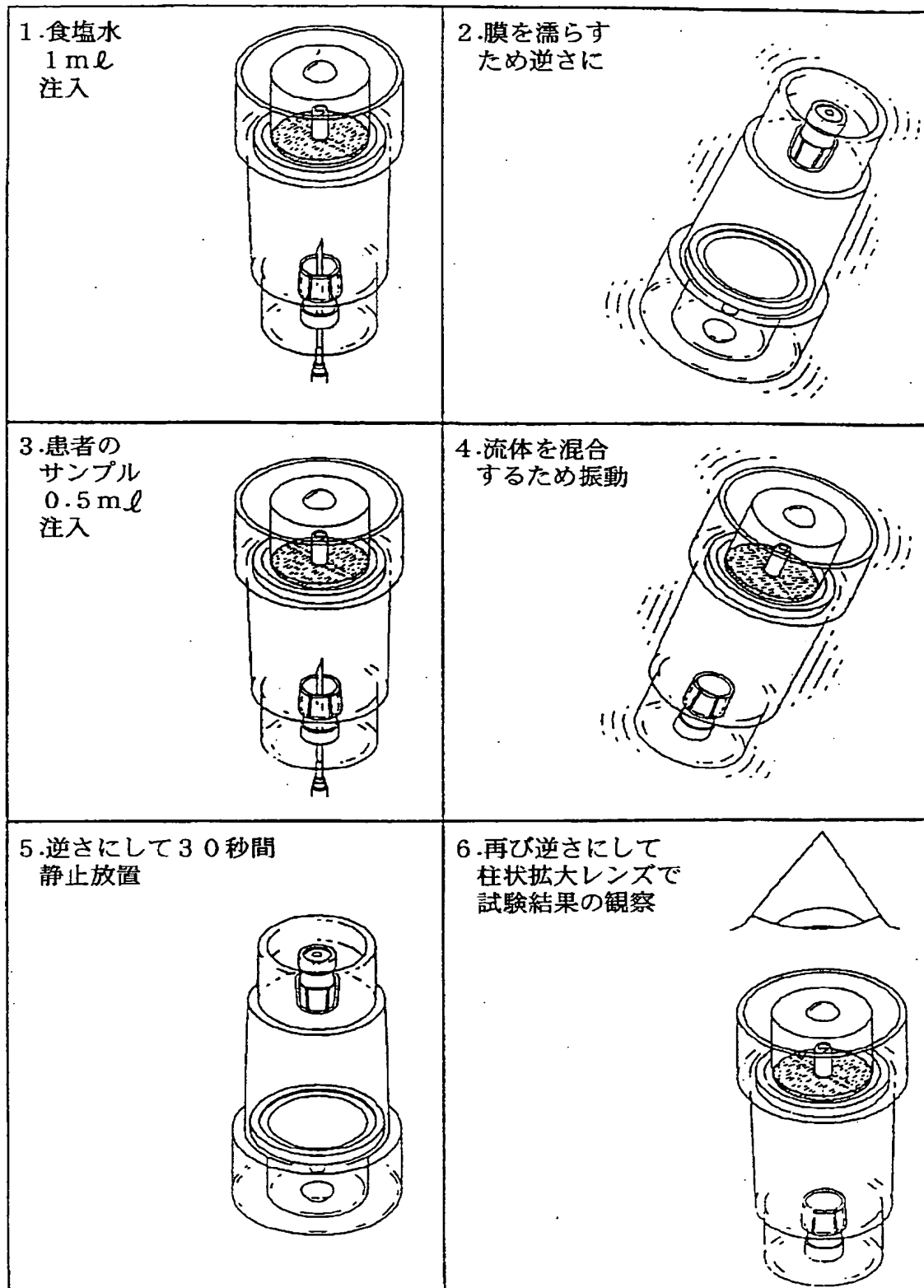


【図6】



【図7】

## 第7図



【図8】

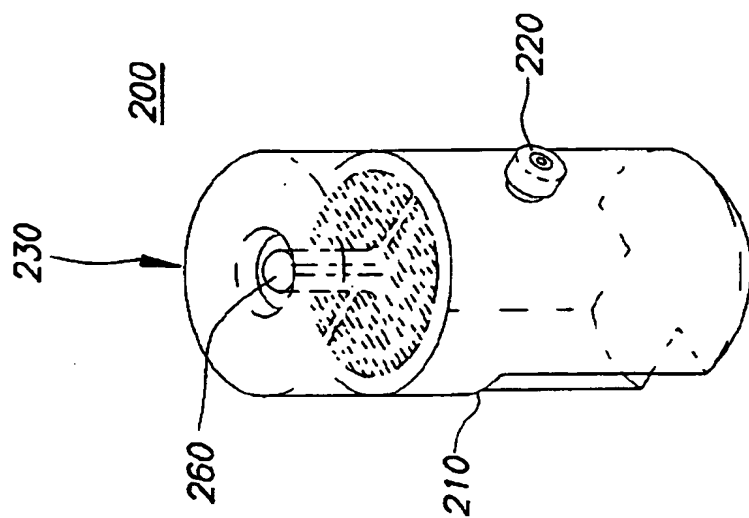


FIG. 8

【図9】

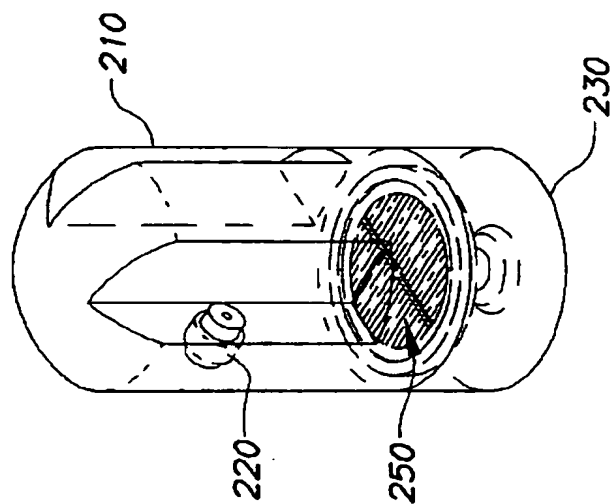


FIG. 9

【図10】

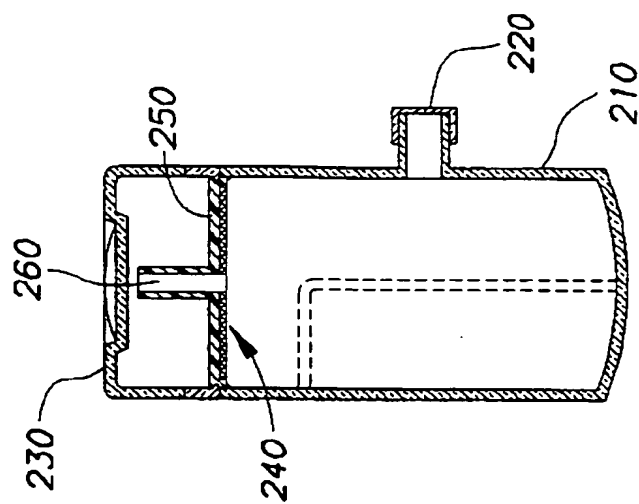
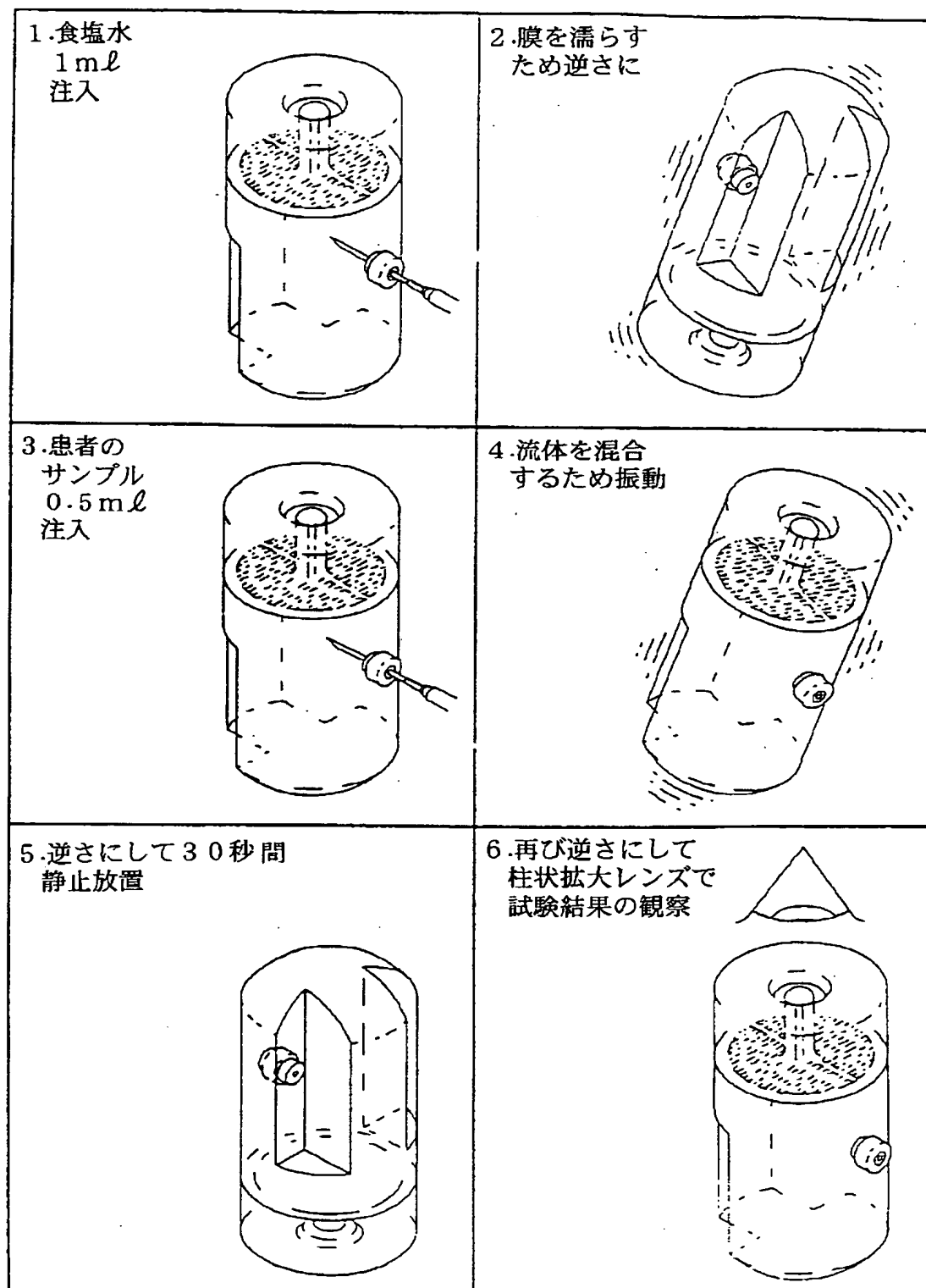


FIG. 10

【図11】

## 第11図



【図12】

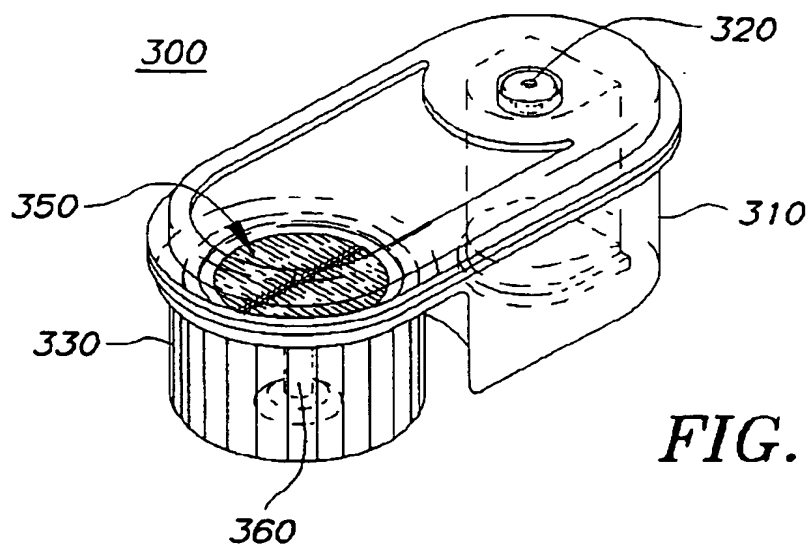


FIG. 12

【図13】

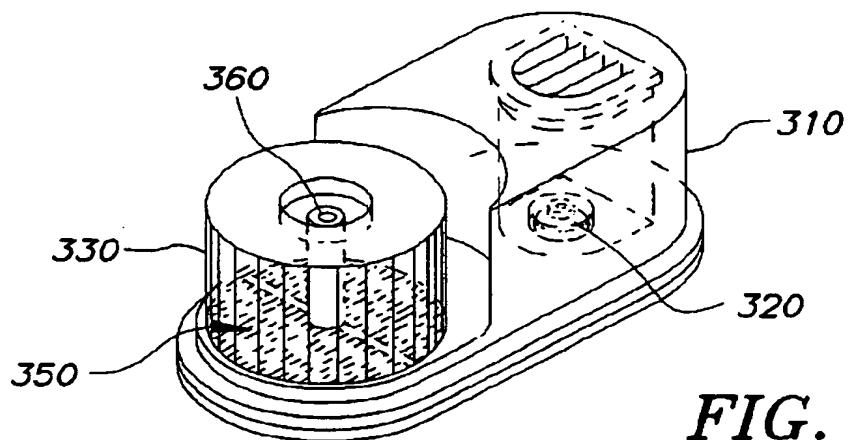


FIG. 13

【図14】

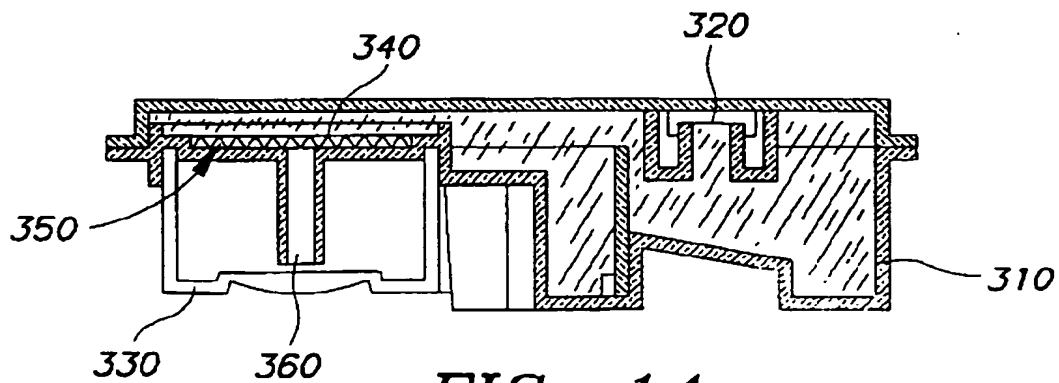
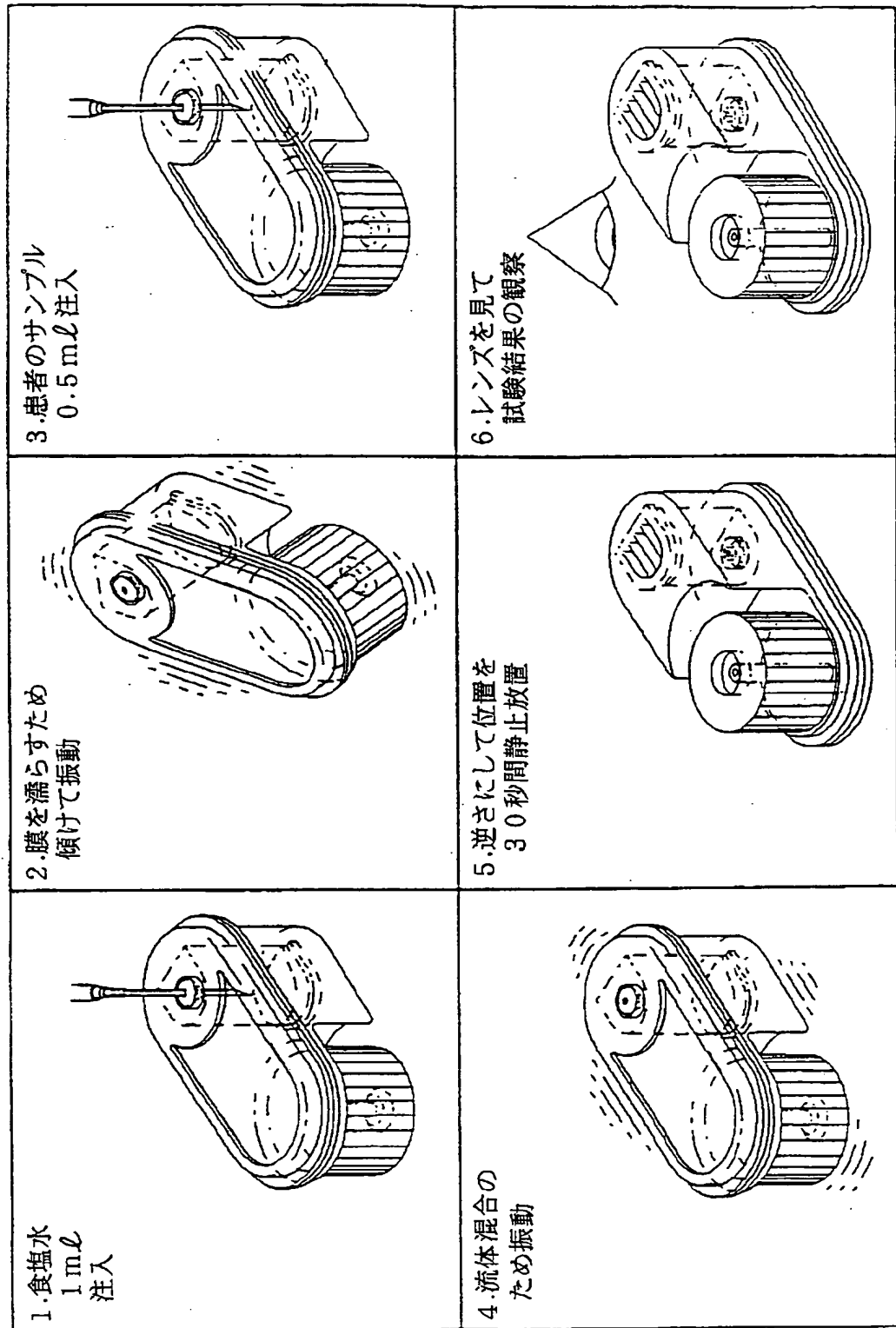


FIG. 14

【図15】

第15図



【図16】

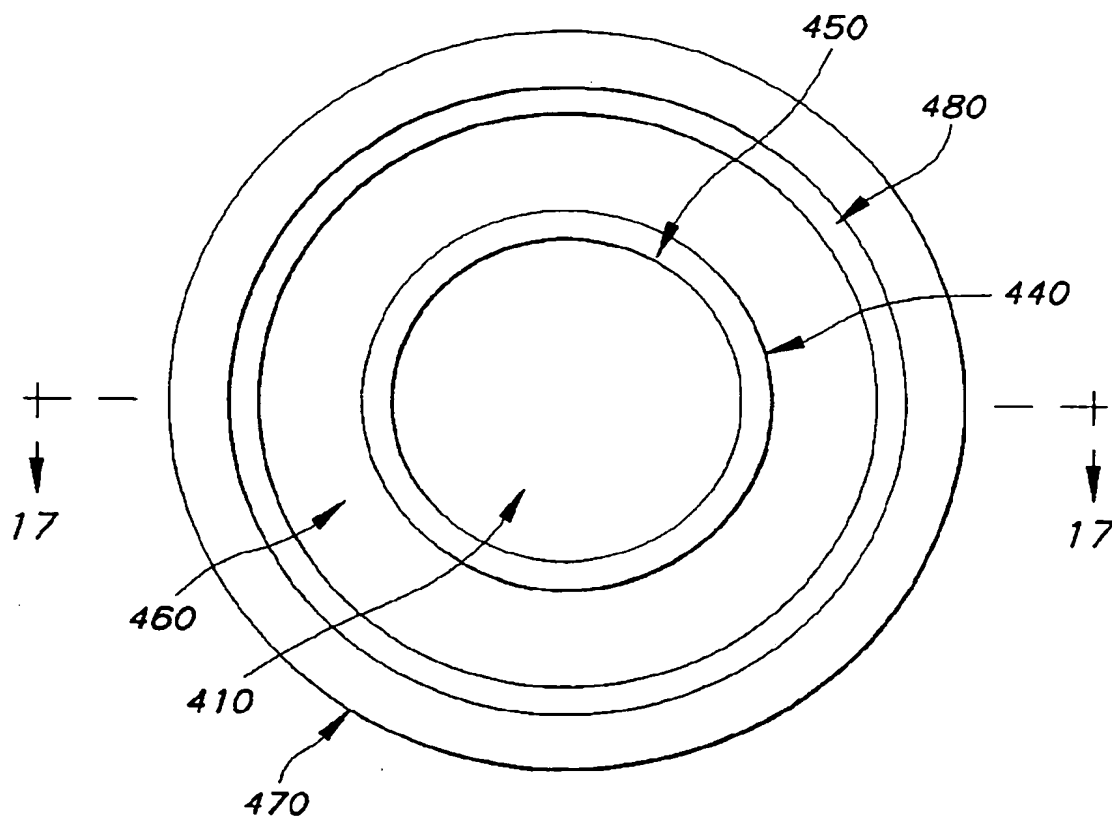


FIG. 16

【図17】

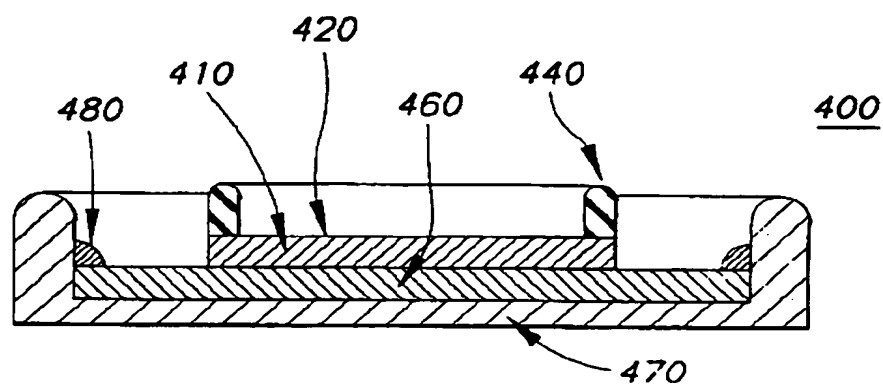


FIG. 17



【図18】

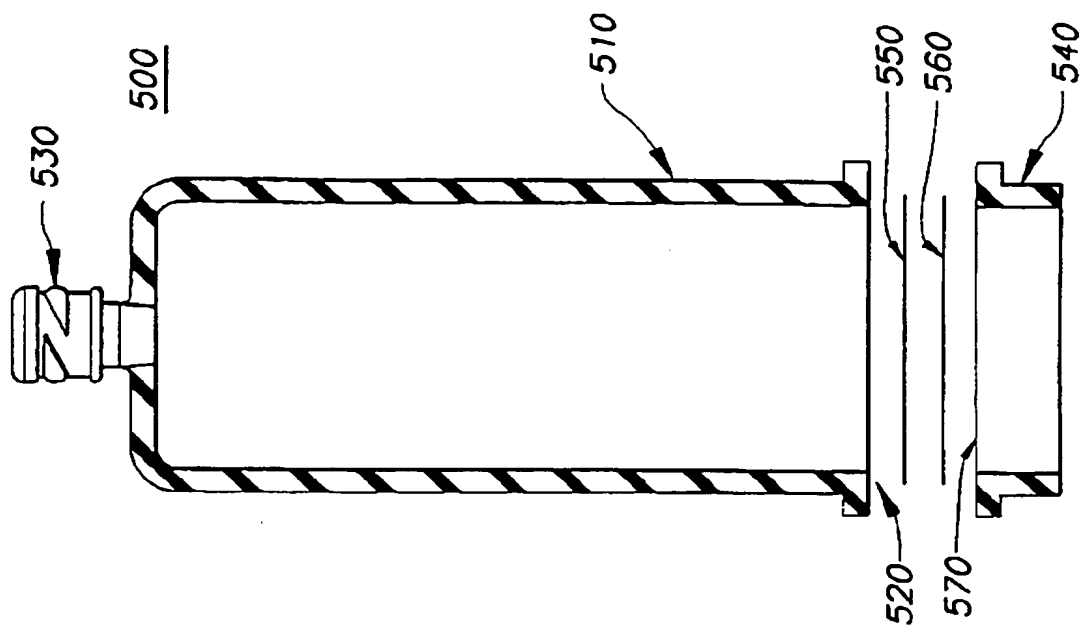


FIG. 18

【図19】

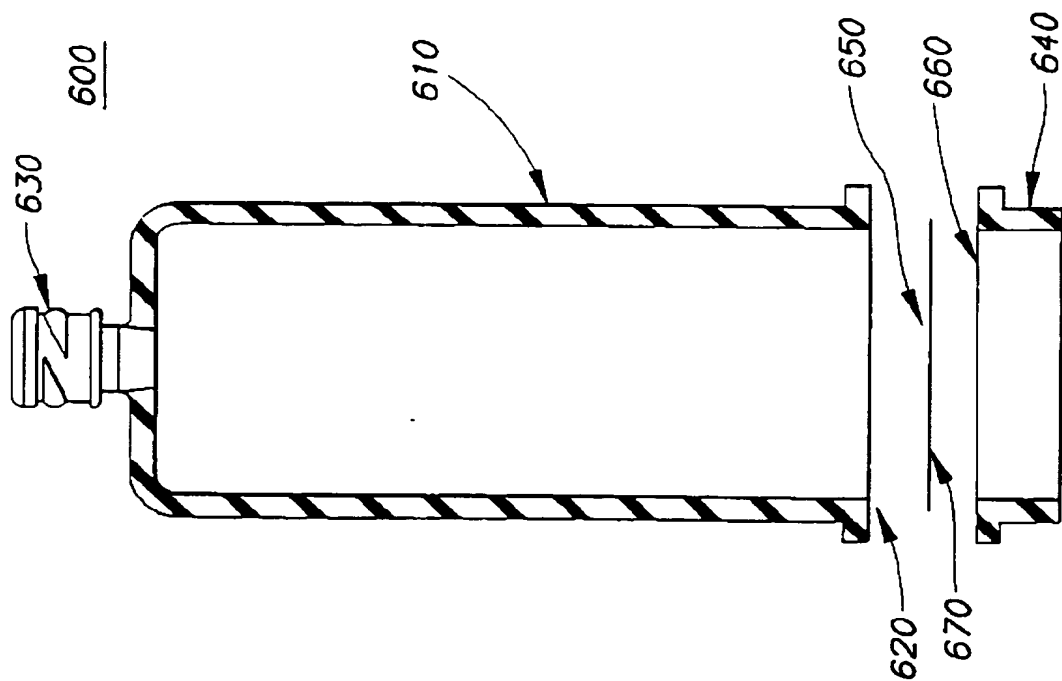
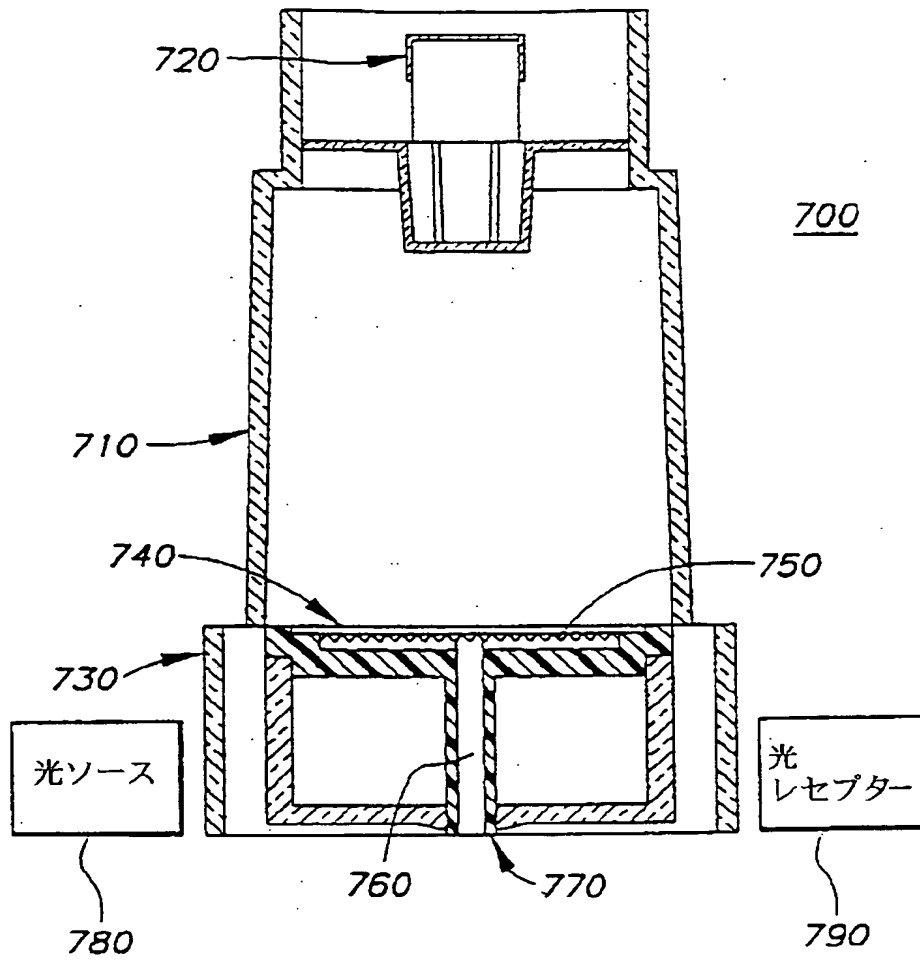


FIG. 19

【図20】

第20図



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 96/00631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 G01N33/49 G01N33/72 B01D61/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,91 08782 (PROVIDO AB) 27 June 1991 see page 1, line 12 - line 29	1
X	see page 6, line 19 - page 7, line 16 see page 12, line 1 - line 24; figure 2	1
A	see page 4, line 11 - page 15 see page 5, line 12 - line 18	8,15
Y	EP,A,0 552 014 (THERAKOS) 21 July 1993 see column 1, line 30 - line 47 see column 2, line 34 - column 3, line 37 see column 5 - column 6; figures	1,16
Y	EP,A,0 315 252 (AKZO) 10 May 1989 see column 5, line 22 - line 48; figures	1,16
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 1996

Date of mailing of the international search report

05.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 96/00631

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO,A,95 10044 (I-STAT CORPORATION) 13 April 1995 see page 9, last paragraph - page 11, paragraph 1 see page 12, last paragraph - page 13, paragraph 1 ---	1
A	EP,A,0 184 852 (BECTON) 18 June 1986 see page 6, line 16 - line 32 see page 10, line 9 - page 11, line 6; figure 6 ---	1
A	US,A,4 486 536 (BAKER JOSEFINA T ET AL) 4 December 1984 see column 1, line 28 - line 44 see column 2, line 13 - line 23 see column 5, line 4 - line 21; figures ---	4,6,11, 13,20,22
A	EP,A,0 272 044 (PALL CORP) 22 June 1988 see column 16, line 4 - line 32; figures ---	8
A	EP,A,0 266 683 (ASAHI MEDICAL CO) 11 May 1988 see column 8, line 19 - column 9, line 10 ---	8
A	EP,A,0 448 072 (GREEN CROSS CORPORATION) 25 September 1991 see column 4, line 13 - line 18 see column 4, line 54 - line 58 see column 5, line 8 - line 10 -----	6,7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/US 96/00631

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9108782	27-06-91	SE-B- 465355 AU-B- 6955391 SE-A- 8904133	02-09-91 18-07-91 08-06-91
EP-A-552014	21-07-93	US-A- 5330420 CA-A- 2087123 GR-A- 92100583 JP-A- 5345020	19-07-94 14-07-93 30-09-93 27-12-93
EP-A-315252	10-05-89	CA-A- 1320142 DE-D- 3852375 DE-T- 3852375 ES-T- 2065332 JP-A- 1151909 US-A- 4995967	13-07-93 19-01-95 24-05-95 16-02-95 14-06-89 26-02-91
WO-A-9510044	13-04-95	US-A- 5416026 AU-B- 7875894	16-05-95 01-05-95
EP-A-184852	18-06-86	US-A- 4639316 AU-B- 580230 AU-B- 4560985 JP-C- 1772245 JP-B- 4055265 JP-A- 61144571	27-01-87 05-01-89 19-06-86 14-07-93 02-09-92 02-07-86
US-A-4486536	04-12-84	AU-B- 557883 AU-B- 1497683 BG-A- 42009 CA-A- 1216501 EP-A,B 0095302 JP-C- 1760691 JP-B- 4049656 JP-A- 58215557	15-01-87 01-12-83 15-09-87 13-01-87 30-11-83 20-05-93 12-08-92 15-12-83
EP-A-0272044	22-06-88	US-A- 4789526 DE-A- 3779885 GB-A,B 2198848 JP-A- 63228063 US-A- 4976926	06-12-88 23-07-92 22-06-88 22-09-88 11-12-90

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/US 96/00631

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0266683	11-05-88	DE-A- 3786641	26-08-93
		DE-T- 3786641	17-03-94
		US-A- 4898573	06-02-90
		JP-C- 1827937	28-02-94
		JP-A- 63226364	21-09-88
-----			
EP-A-448072	25-09-91	JP-A- 3272698	04-12-91
		CA-A- 2038360	21-09-91
-----			

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG  
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U  
G), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, C  
A, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI  
, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP,  
KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, M  
G, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO  
, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM,  
TT, UA, UG, US, UZ, VN